

# **АНТИАГРЕГАНТЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

Е.П.Панченко

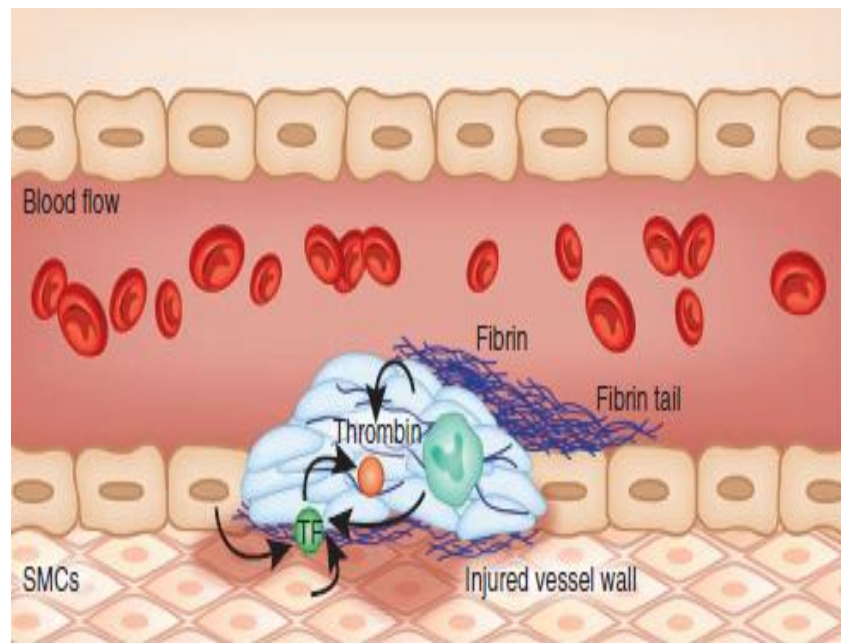
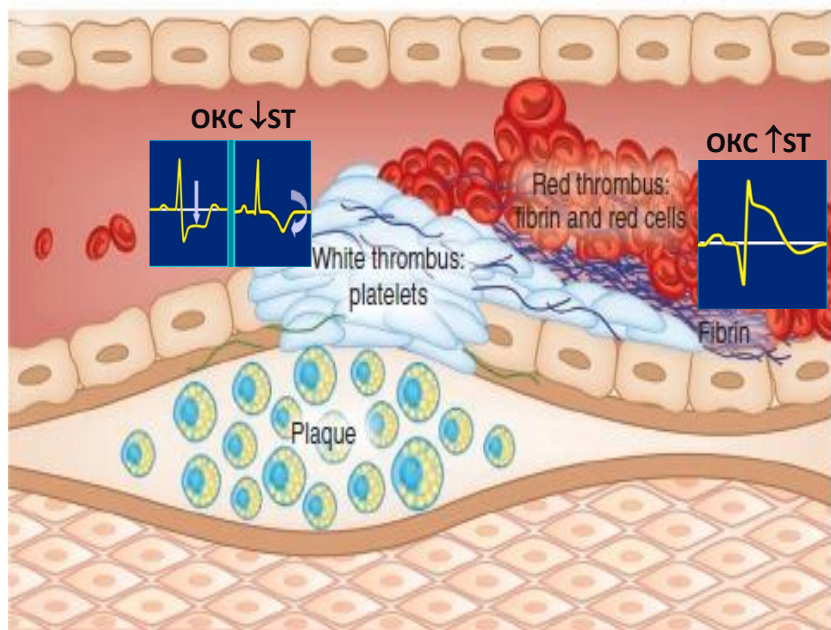
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

3 октября 2012 года

# ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА



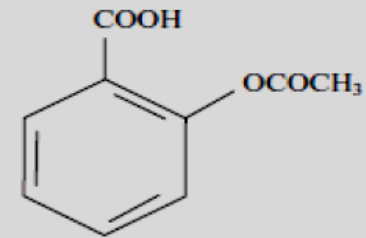
Два одновременно протекающих процесса:

1. активация тромбоцитов → тромбоцитарная «пробка»
2. активация каскада свёртывания → образование фибрина



# АСПИРИН

Aspirin:



1. необратимо ингибирует ЦОГ-1 → снижается образование ТХА2
2. быстро всасывается в желудке и тонком к-ке
3. пиковая конц-я в плазме через 30-40 минут
4. у киш.-раств. форм пик в плазме через 3-4 часа
5. подавляет функцию тромбоцитов через 60 минут
6. период полужизни всего 15-20 минут
7. из-за необратимости действия на тромбоциты эффект длится весь период жизни тромбоцита (7 дней)

# Заболевания, при которых показана эффективность аспирина и минимальные эффективные дозы

Заболевания	Минимальная эффективная доза (мг)
ТИА/ИИ	50
Мужчины высокого риска (первичная профилактика)	75
АГ	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Значимые стенозы в сонных артериях	75
Полицитемия	100
Острый инфаркт миокарда	160
Острый ишемический инсульт	160

# ПОЛЬЗА И ВРЕД ПРОФИЛАКТИКИ АСПИРИНОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ССЗ

	<b>Польза аспирина</b> Кол-во больных, у которых аспирин предотвратит ССЭ (на 1000 пролеченных в год)	<b>Вред аспирина</b> Кол-во больных, у которых аспирин вызовет Б. ЖКТ кров. (на 1000 пролеченных в год)
Наличие риска ССЗ (низкий-высокий)	1-2	1-2
АГ	1-2	1-2
ХИБС (стабильная стенокардия)	10	1-2
Перенесенный ИМ	20	1-2
<b>Нестабильная стенокардия</b>	<b>50</b>	<b>1-2</b>

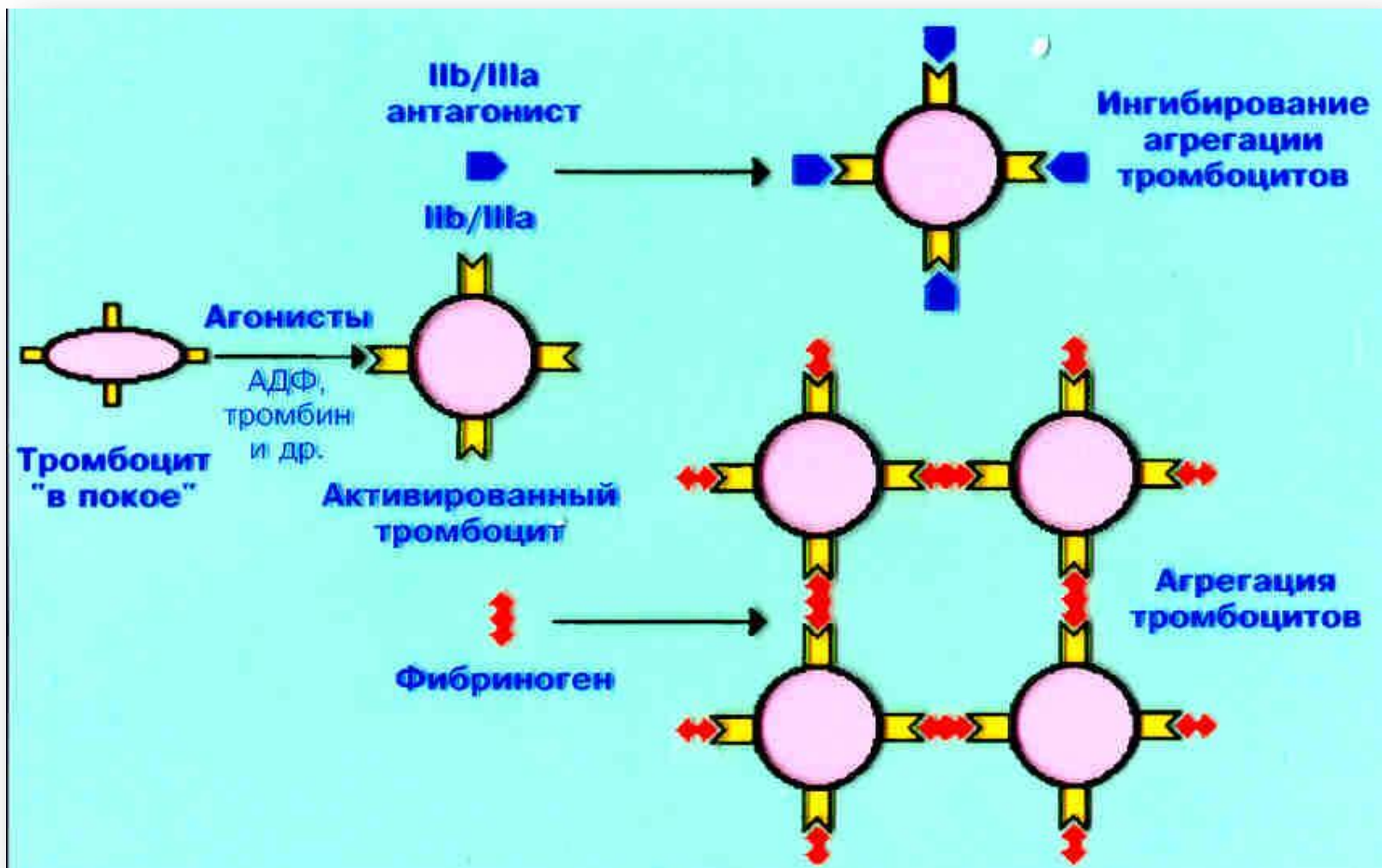
# **Аспирин**

( при отсутствии противопоказаний)

**всем больным с ОКС**

**неопределённо долго (пожизненно)**

# ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

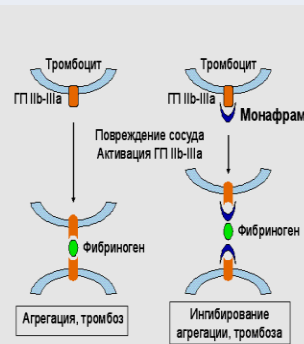




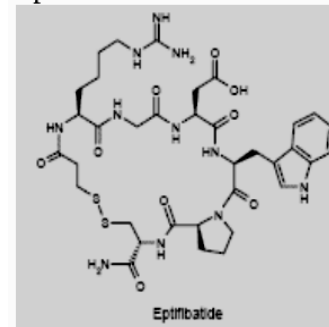
# ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

	Абциксимаб (РеоПро)	Руциромаб (Монафрам), РФ	Эптифибатид (Интегрилин)	Тирофибан (Агратат)
Тип	Антитело	Антитело	Пептид	Не пептид
Мол. масса (Д)	~50 000	~100 000	~ 800	~500
Связывание с тромбоцитами	часы	часы	секунды	секунды
T1/2 в плазме крови	минуты	<3 часов	2,5 часа	2 часа
Время восстановления функции тромбоцитов на 50%	12 часов	>24 часов	2-4 часа	~ 4 часа
Связь с другими интегринами	$\alpha 5\beta 3$ Mac-1	-	-	-

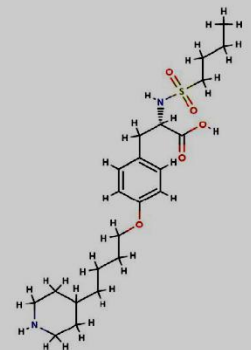
Abciximab:



Eptifibatide:



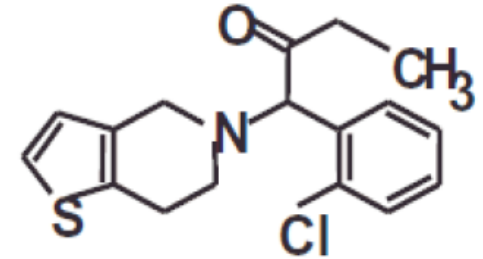
Tirofiban:



## ОКС без ↑ ST. IIb/IIIa ингибиторы

Выбор комбинации перорального антиагреганта с IIb/IIIa ингибитором и антикоагулянтом основан на оценке риска ишемических событий и кровотечений	I	C
Для больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, <b>добавление IIb/IIIa ингибитора во время ЧКВ высокого риска ( ↑ Tn, внутрикоронарный тромб) рекомендуется только при низком риске кровотечений</b>	I	B
Возможность добавления эптифибатид или тирофибана к аспирину до КАГ может быть рассмотрена у больных высокого риска, не получивших нагрузочную дозу P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> ингибиторов	IIa	C
У больных высокого риска эптифибатид и тирофибан могут быть добавлены к двойной антитромбоцитарной терапии до КАГ, при условии сохраняющейся ишемии и низком риске кровотечений	IIb	C
В случае выбора инвазивной стратегии лечения рутинное введение IIb/IIIa ингибиторов до КАГ не рекомендуется	III	A
<b>У больных, лечатся консервативно и получающих двойную антитромбоцитарную терапию, введение IIb/IIIa ингибиторов не рекомендуется</b>	III	A

# КЛОПИДОГРЕЛ



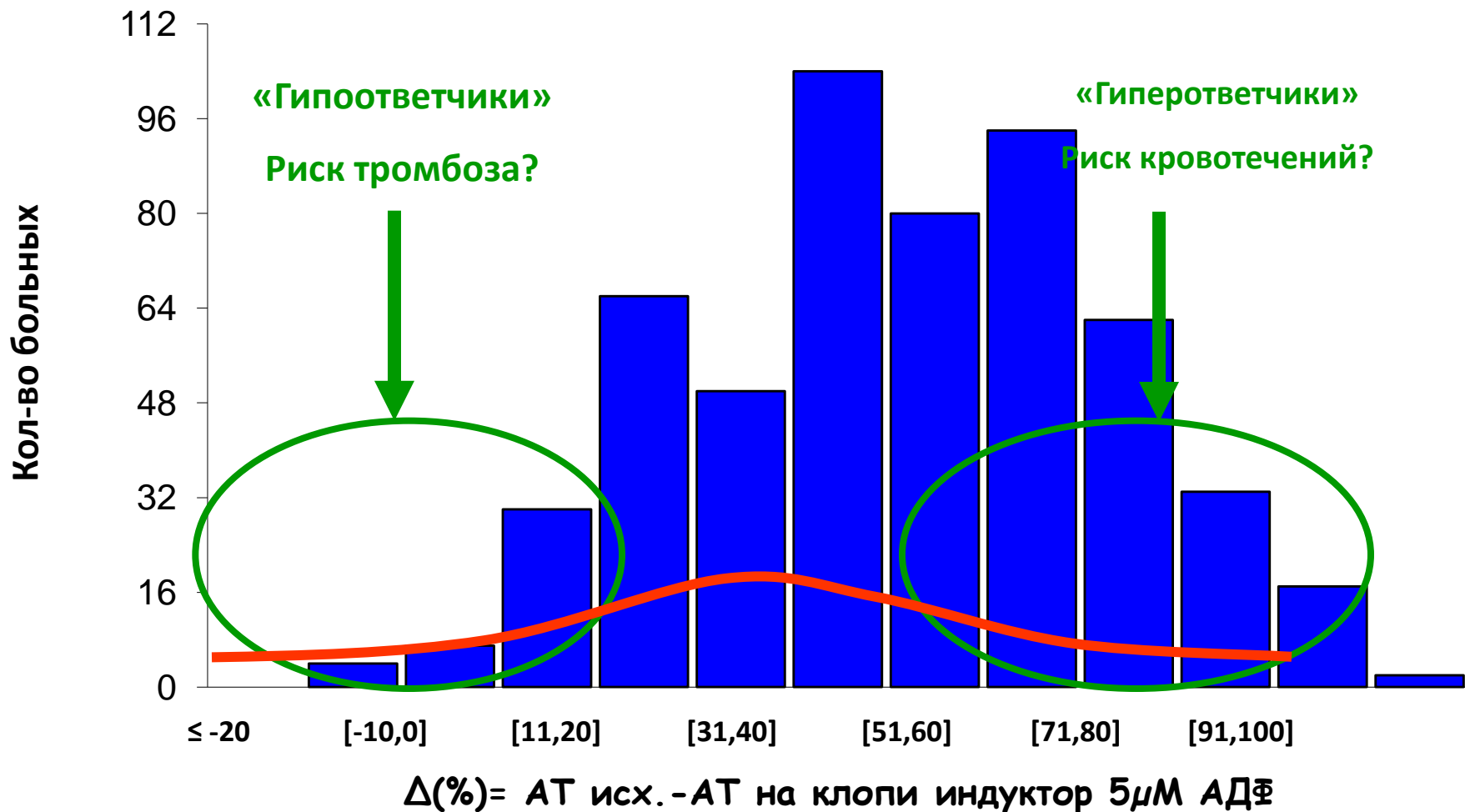
- селективная блокада АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов
- пролекарство -действует превращаясь в печени в активный метаболит(ы)
- нет эффекта in vitro
- необратимо модифицирует рецептор P2Y<sub>12</sub> → ↓стимуляции аденилатциклазы с помощью АДФ
- ↓ АДФ-связывающих мест без изменения афинности
- устойчивая модификация P2Y<sub>12</sub> рецептора, зависит от длительности приёма, дозы
- макс эффект в дозе 400 мг → 2 часа;
- в дозе 75 мг/день → 4-7 дней (T<sub>1/2</sub> = 8ч.)
- функция тромбоцитов восстанавливается через 7 дней после отмены

# КЛОПИДОГРЕЛ+АСПИРИН VS АСПИРИН

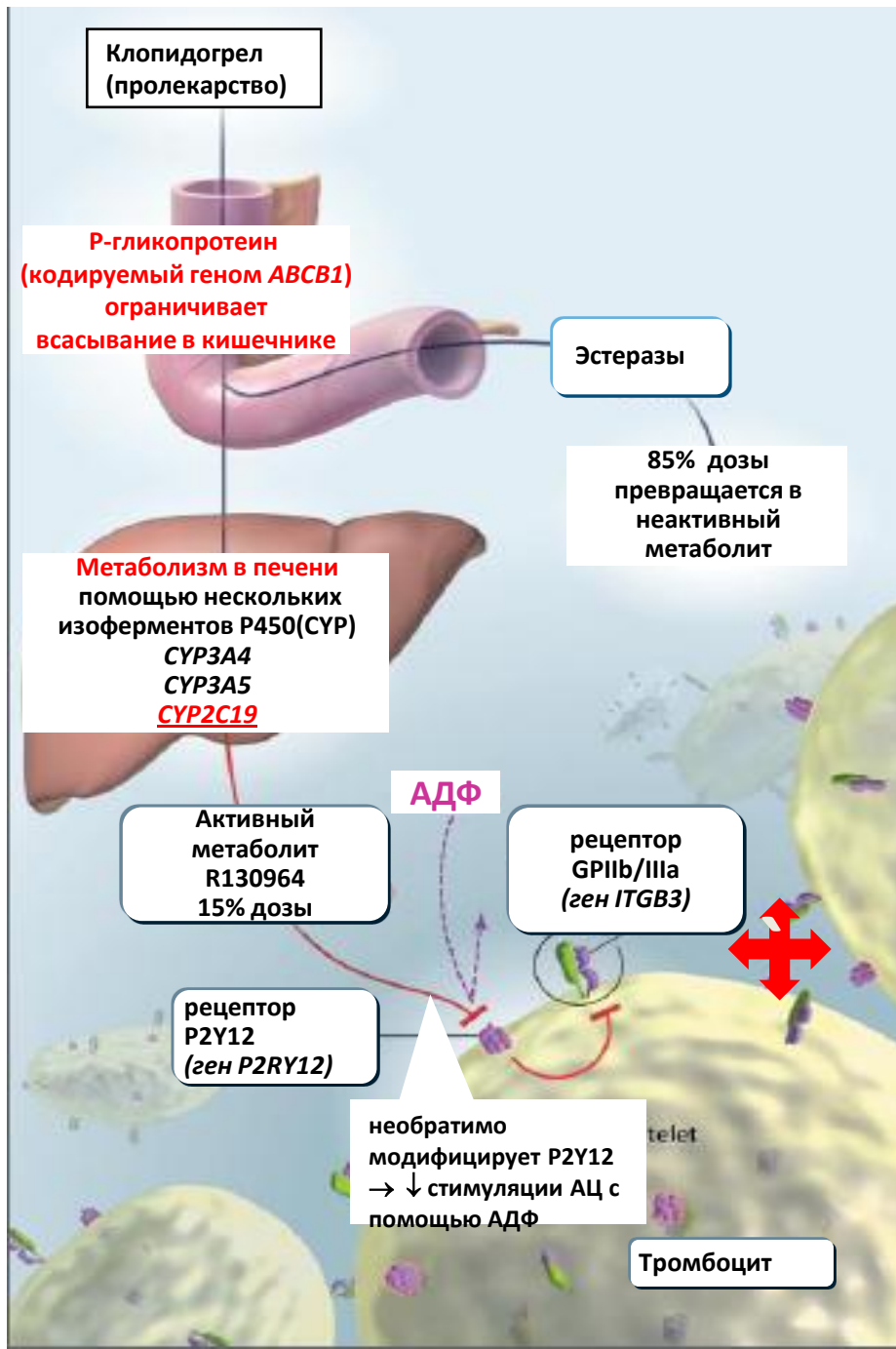
Исслед.	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная Кон (.)	ССС	Б. кровот.
			Клопи + АСП / Плацебо + АСП (%)		
CURE, 2001 n=12562	↓ST	Медикам.	ССС/ИМ/ИИ 9,3 /11,4 ↓ОР=20%	5,1/5,5	3,7/2,7 p=0,001
CURE-PCI n=2658, 2001	↓ST	ЧКВ	ССС/ИМ/РЕВАСК 4,5/6,4 ↓ОР=30%	2,4/2,3	2,7/2,5 p=НЗ

Двойная антитромбоцитарная терапия – становится стандартом лечения у больных ОКС без↑ST

# Больные различаются по степени снижения АТ после назначения клопидогрела



# БЕЛКИ С ИЗВЕСТНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛА



## Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators

This article (10.1056/NEJMoa0808227) was published at NEJM.org on December 22, 2008.

N Engl J Med 2009;360:363-75.

# Полиморфизмы гена P4502C19, контролирующего метаболизм клопидогрела

«Дикий (нормальный) генотип»  
*CYP2C19\*1/\*1*  
(у 74% европейцев)  
Нормально функционирующие аллели

*Полиморфизмы CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 (~25%)*

т.н.основные аллели со сниженной функциональной активностью

Ассоциируются:

- со снижением активного метаболита клопидогрела
- меньшим подавлением функции тромбоцитов
- большей частотой тромботических исходов

*Редко встречающиеся аллели со сниженным метаболизмом:*

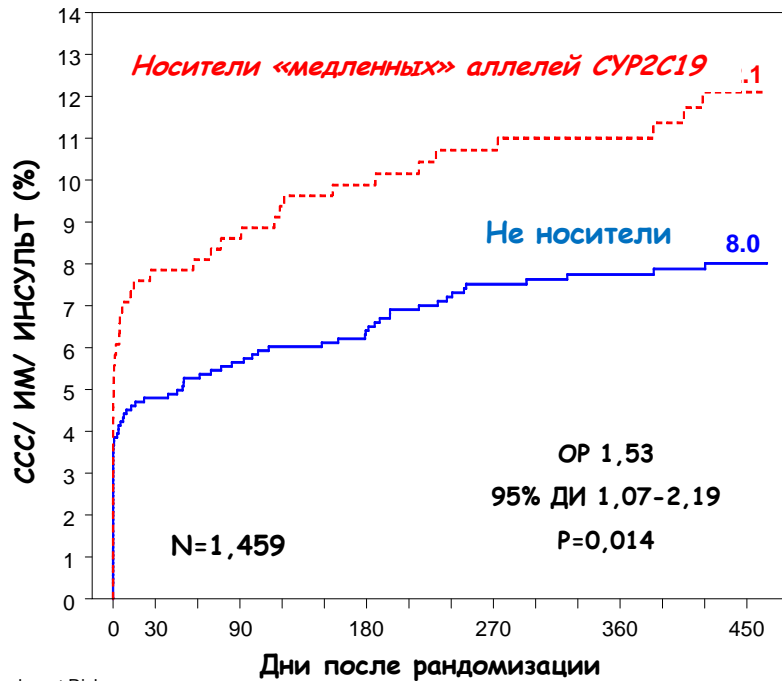
- *CYP2C19\*4*
- *CYP2C19\*5*
- *CYP2C19\*6*
- *CYP2C19\*7*
- *CYP2C19\*8*

Не имеют большого практического значения

# Носительство генотипа CYP2C19 и исходы у больных, принимавших клопидогрел

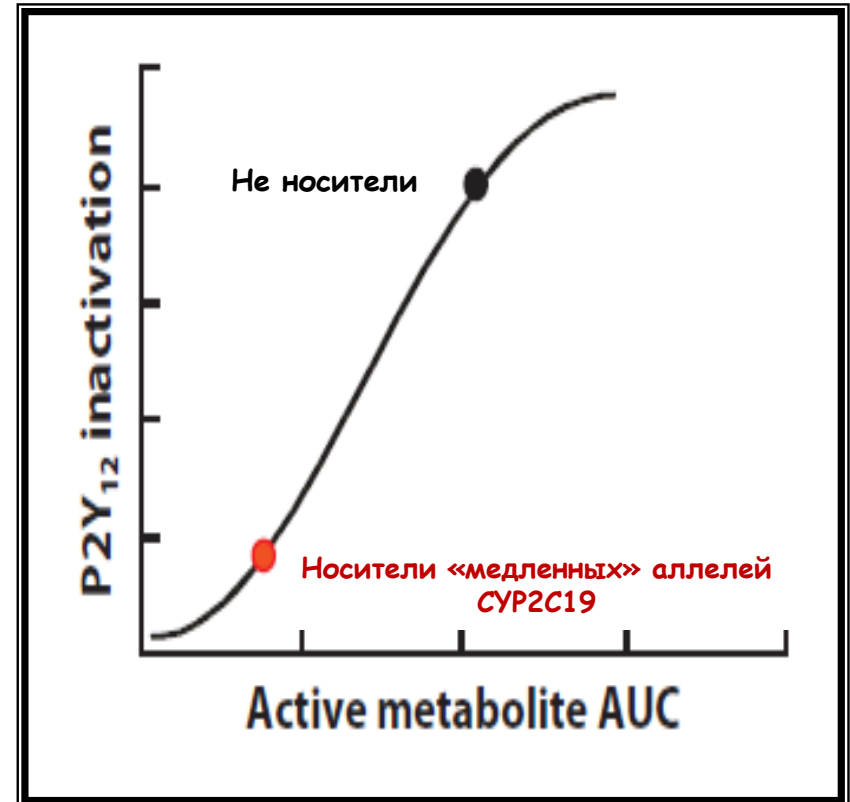
- У носителей «медленных» аллелей CYP2C19 эффективность клопидогреля снижена

## ССС/ИМ/ИНСУЛЬТ



Number at Risk:

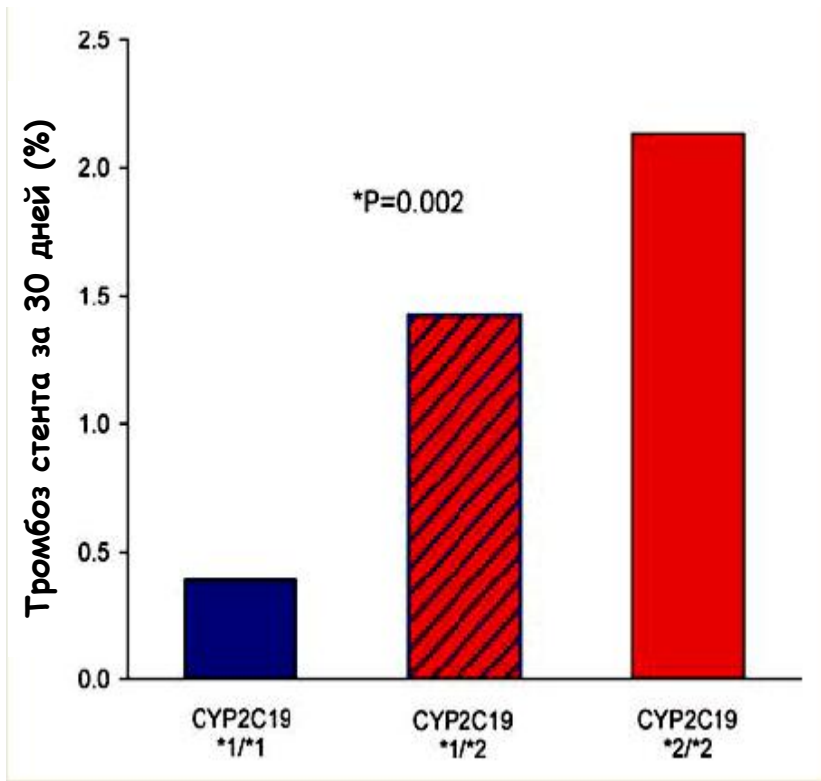
	0	30	90	180	270	360	450
Non-Carrier	1064	1009	999	980	870	755	542
Carrier	395	364	360	348	306	270	181



\* «Носители» составляют ~30% среди европейцев

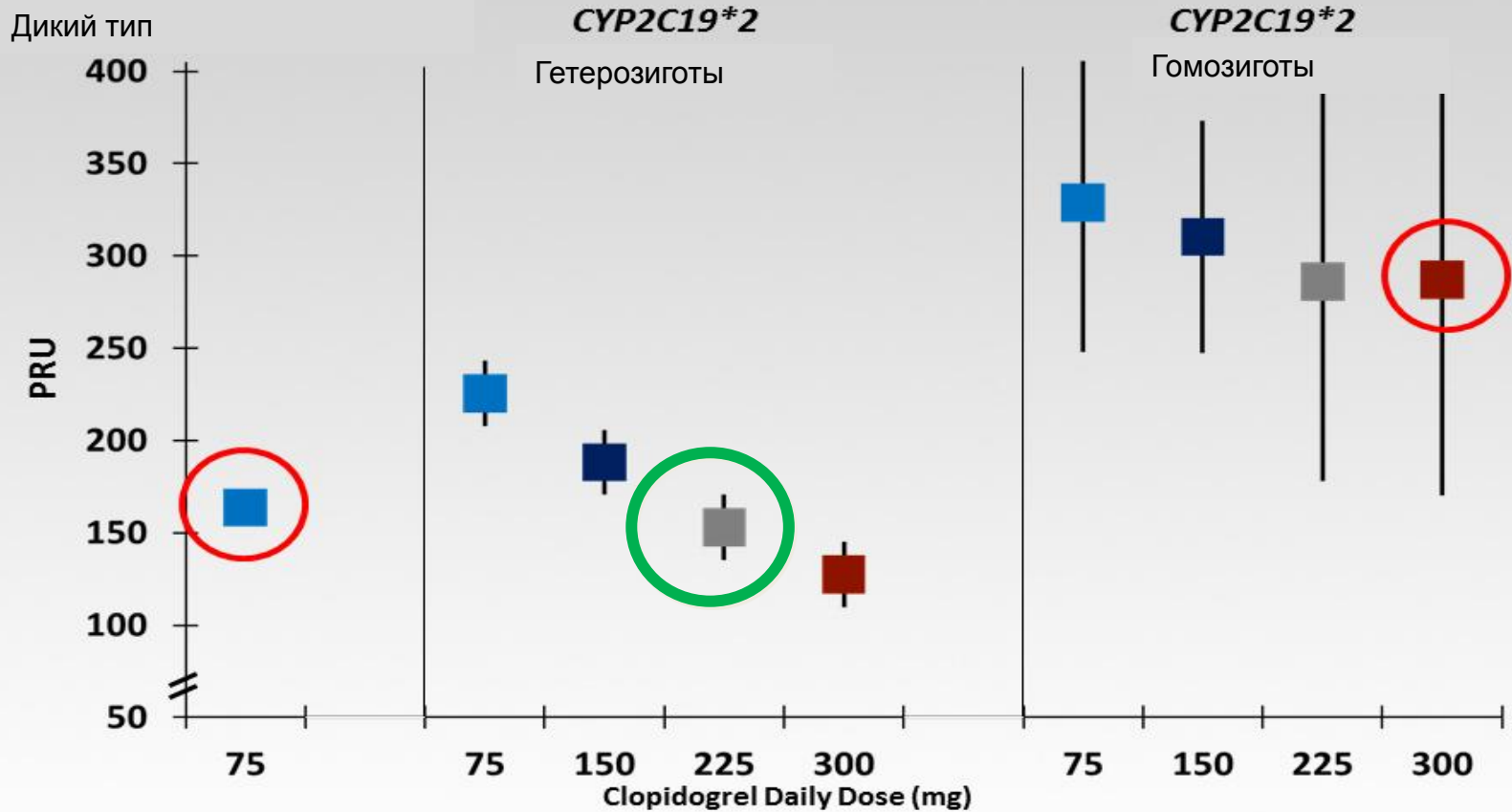


# Тромбозы стентов и варианты носительства CYP2C19 у больных ОКС, получающих клопидогрел



Вариант CYP2C19	ОР (95%ДИ)	%
*1/*1 (дикий тип)	1	0,87%
*1/*2 (гетерозигота)	3,34 (1,84=5,93)	2,94%
*2/*2 (гомозигота)	4,68 (1,55-14,11)	4,87%

# ELEVATE. Увеличение дозы клопидогрела и остаточная реактивность тромбоцитов у гомо- и гетерозигот *CYP2C19*\*2



Squares = mean values; vertical lines = 95% confidence intervals



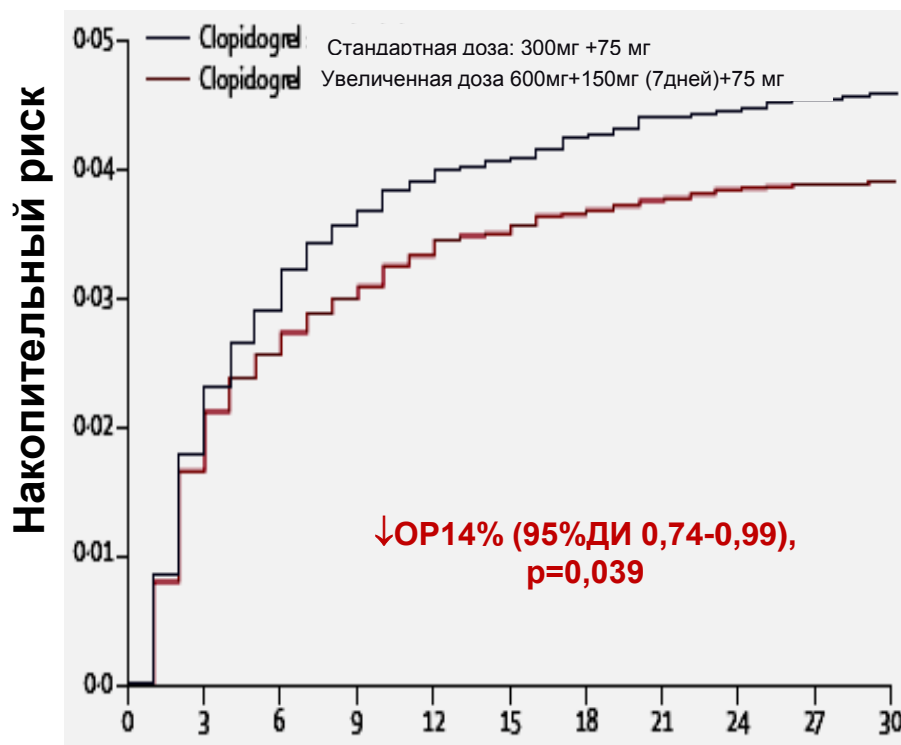
Mega JL, et al. JAMA. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]



□ Увеличение дозы клопидогрела до 225 мг в день у гетерозигот по *CYP2C19*\*2 позволяет достичь снижения ОРТ, наблюдаемого у носителей дикого типа при использовании дозы 75 мг в день

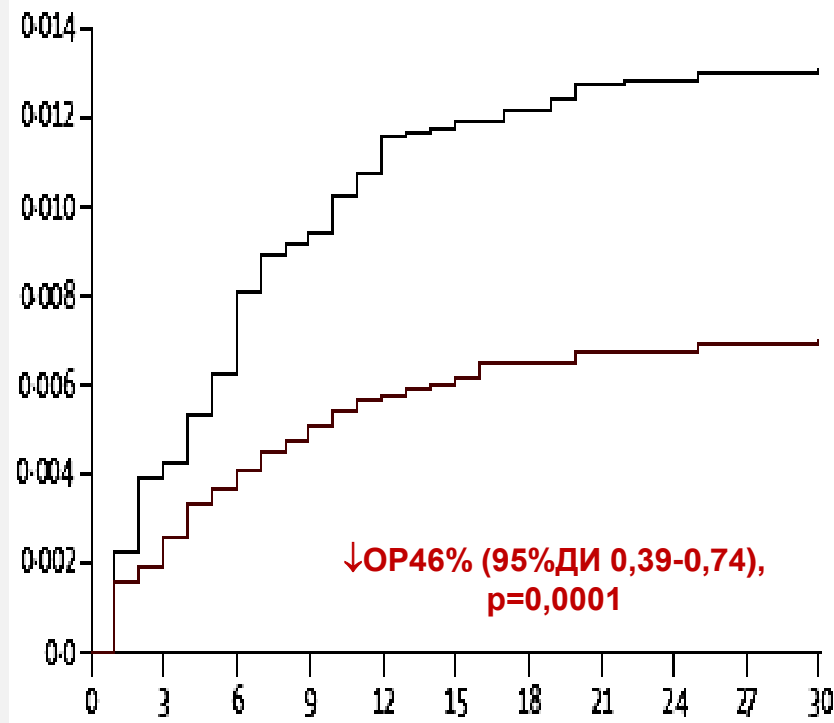
# ДВОЙНАЯ ПРОТИВ СТАНДАРТНОЙ ДОЗЫ КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ ОКС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ

## РИСК ССС/ИМ/ИИ



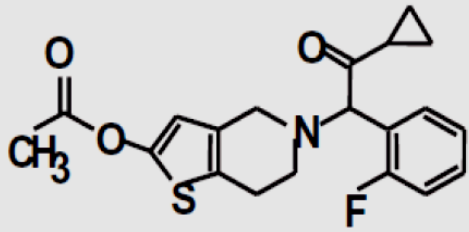
Дни

## РИСК ТРОМБОЗА СТЕНТА (КАГ)



Дни

Prasugrel:



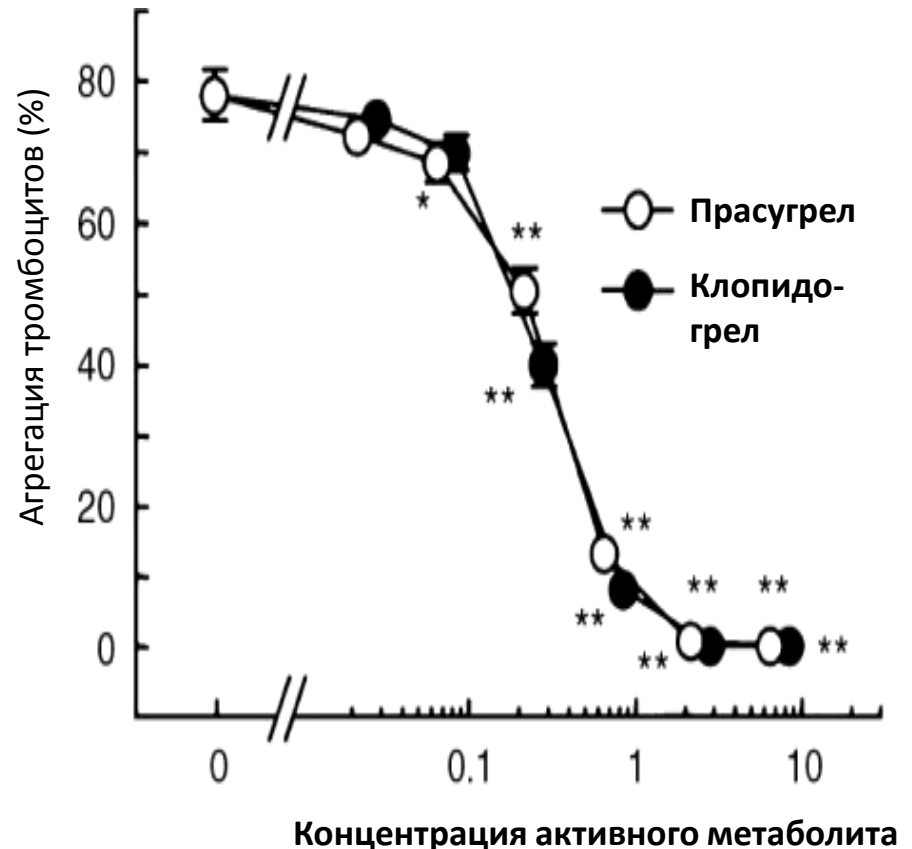
# ПРАЗУГРЕЛ- ТИЕНОПИРИДИН 3-го ПОКОЛЕНИЯ

## Сравнение с клопидогрелом

Пролекарство, но 1 превращение → быстрее действует → стабильнее концентрация → сильнее ингибирует АДФ-вызванную АТ → меньше «не ответчиков»

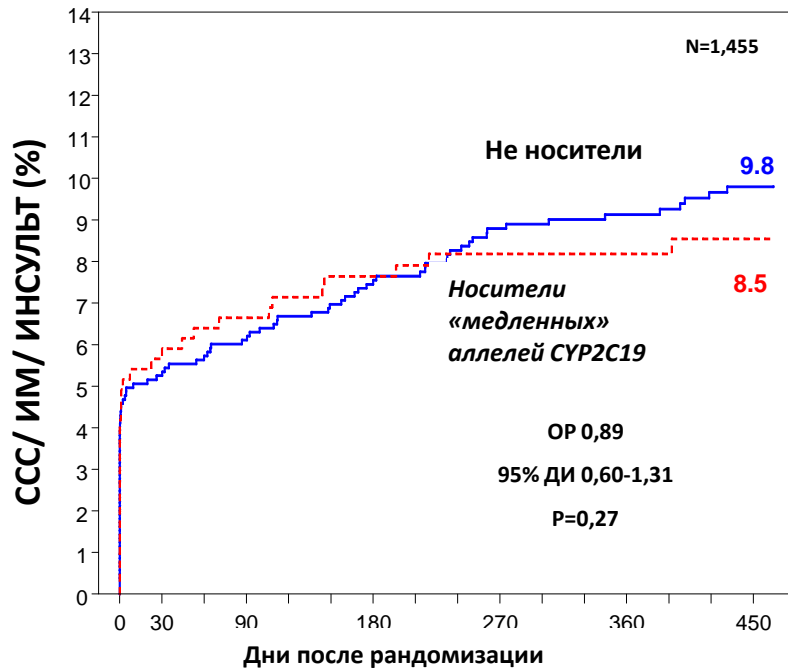
- активные метаболиты празугрела и клопидогрела одинаково подавляют функцию тромбоцитов
- у празугрела более эффективный и устойчивый метаболизм
- частота кровотечений и эффективность у «хорошо отвечающих» на клопидогрел и у получающих празугрел одинаковая
- риск кровотечений и клиническая эффективность связаны с подавлением функции тромбоцитов и не зависят от вида антагониста P2Y<sub>12</sub>-рецептора

M.Cattaneo "New P2Y<sub>12</sub> Inhibitors", *Circulation*.2010;121:171-179



# Носительство генотипа CYP2C19 и исходы у больных, принимавших празугрел

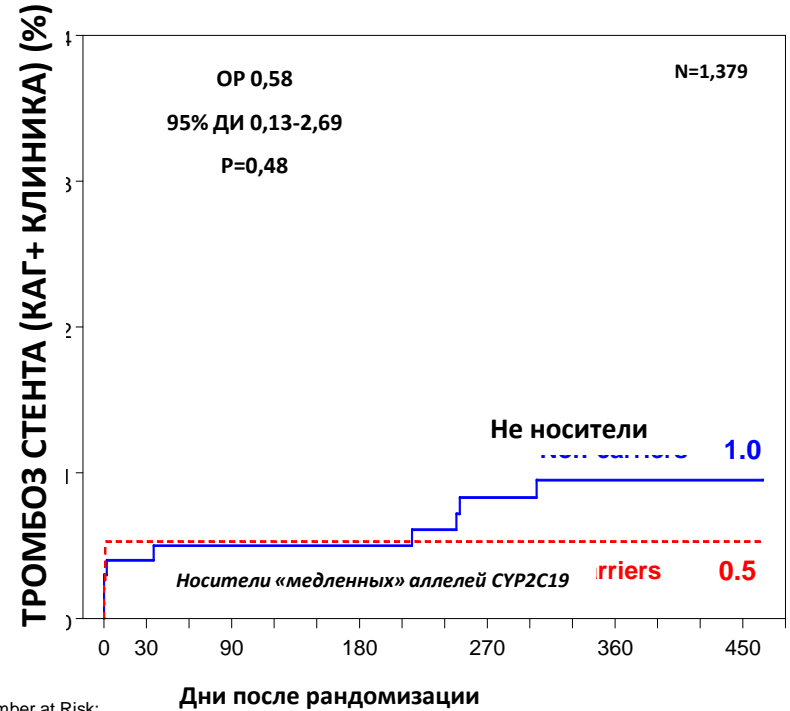
## ССС/ИМ/ИНСУЛЬТ



Number at Risk:

Non-Carrier	1048	991	982	951	849	750	541
Carrier	407	383	376	364	320	276	188

## ТРОМБОЗ СТЕНТА

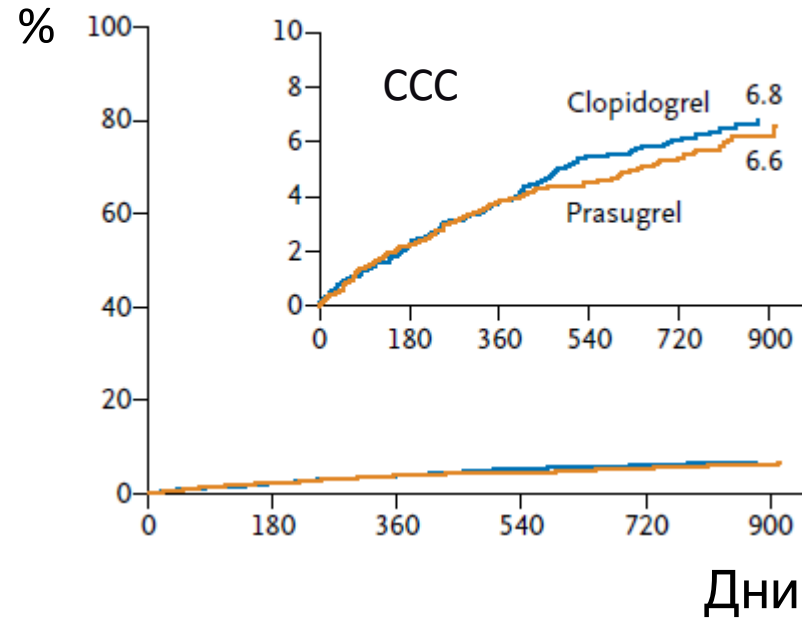
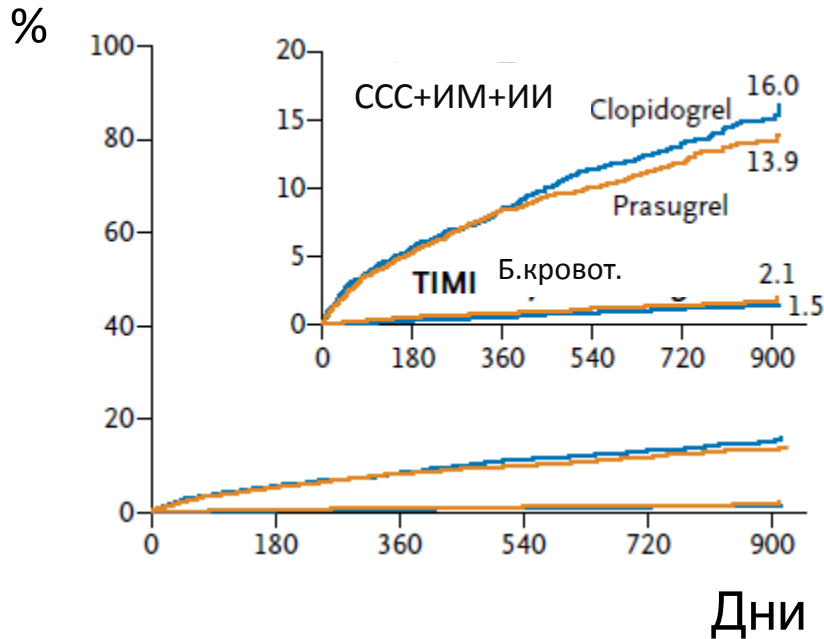


Number at Risk:

Non-Carrier	1000	992	990	969	870	764	550
Carrier	379	374	371	363	323	276	189

Носительство «медленных» аллелей CYP2C19 не оказывает существенного влияния на клинические исходы у больных, принимающих празугрел.

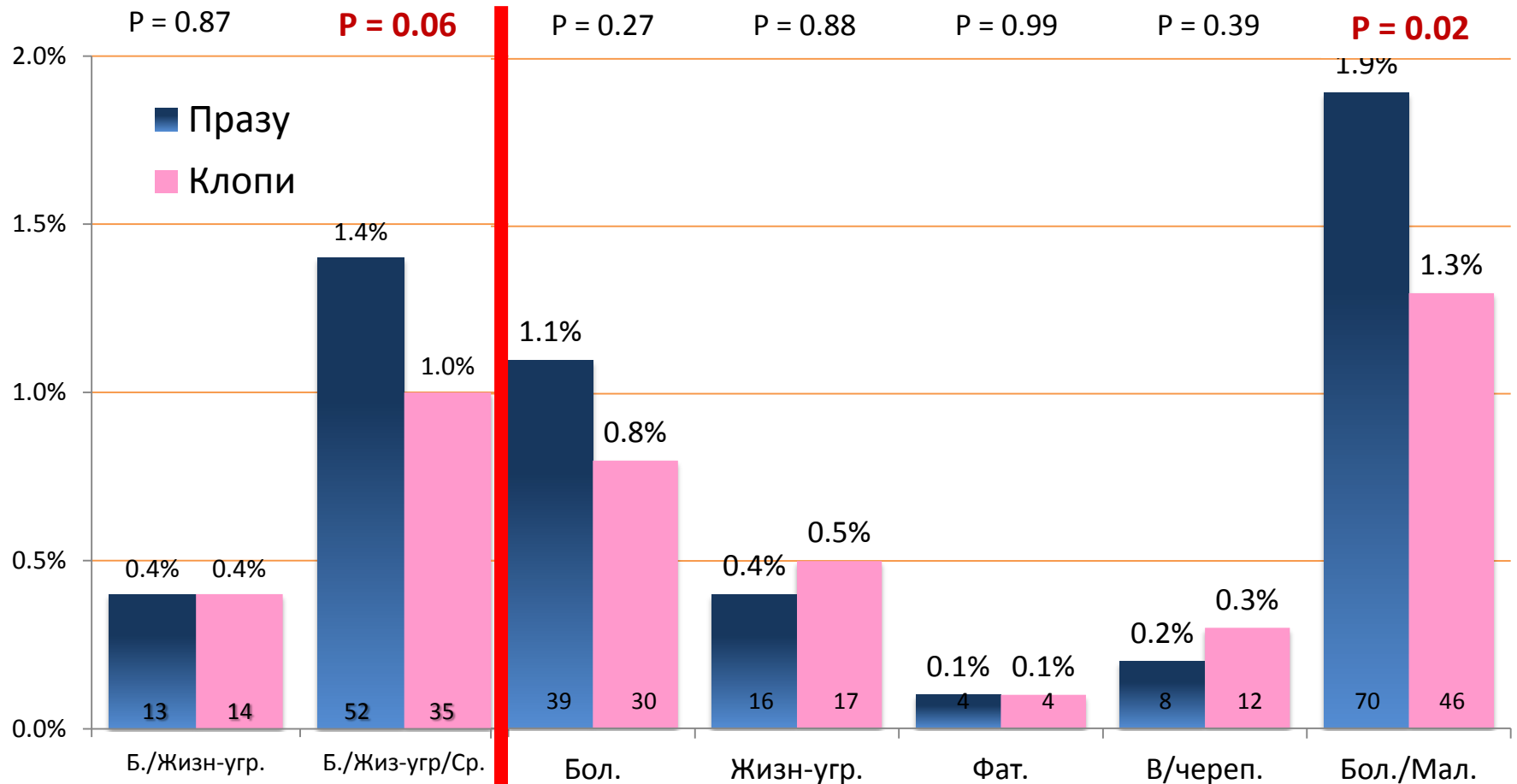
# TRILOGY ACS- Конечные точки (возраст до 75 лет, 30 мес. наблюдения)



□ В самом крупном исследовании, посвящённом сравнению КЛОПИ и ПРАЗУ при консервативном лечении больных ОКС БП ST в возрасте до 75 лет, на протяжении 2.5 лет наблюдения исходы пациентов оказались одинаковыми

# Частота кровотечений

(у пациентов до 75 лет)

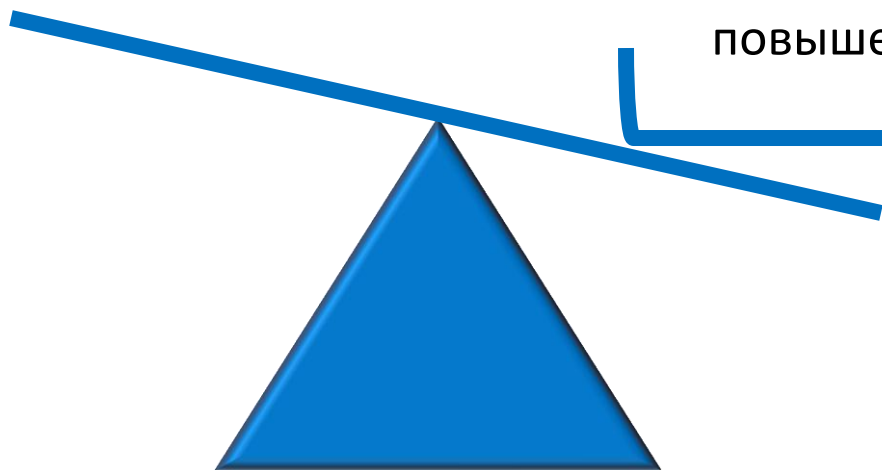


Критерии GUSTO

Критерии TIMI

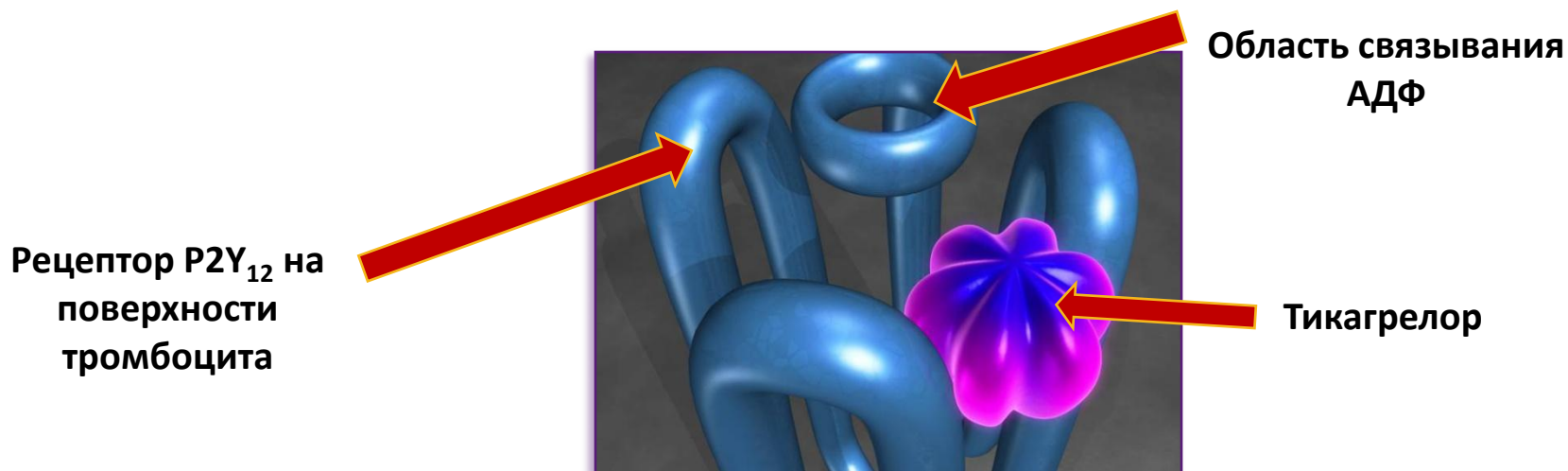
# Празугрел против Клопидогрела

- ❑ Больше кровотечений
  - ❑ Не рекомендован больным с инсультом/ТИА в анамнезе
  - ❑ Не рекомендован больным старше 75 лет
  - ❑ Не ясна доза для больных с массой менее 60 кг
- ❑ У больным ИМ с  $\uparrow$ ST+ ЧКВ – лучше клопи без повышения риска кровотечений
  - ❑ У больных СД эффективность празу выше, чем у больных без СД без заметного повышения кровотечений

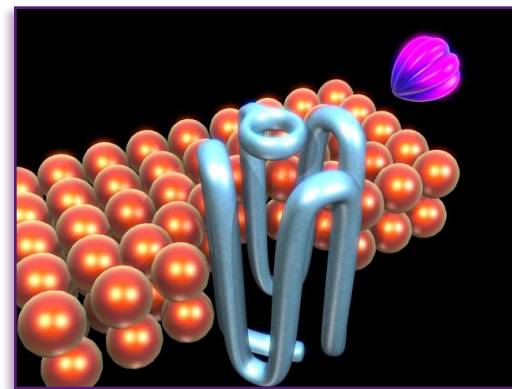
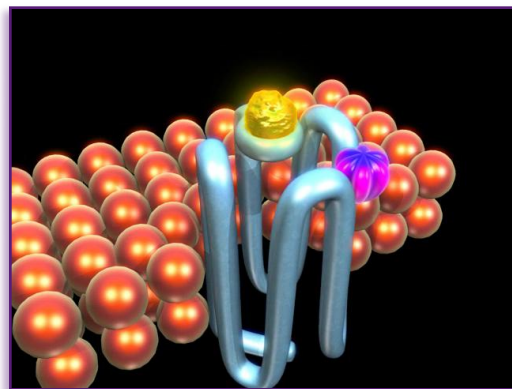
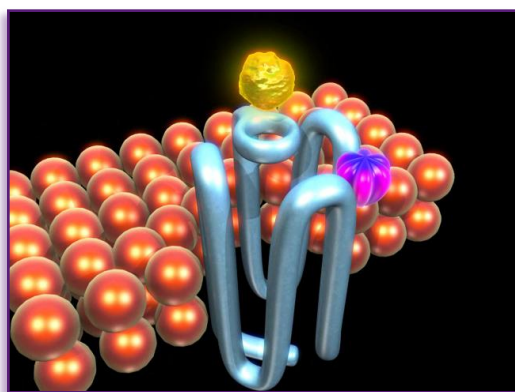




# Механизм действия тикагрелора



Тикагрелор не взаимодействует с областью связывания АДФ на рецепторе



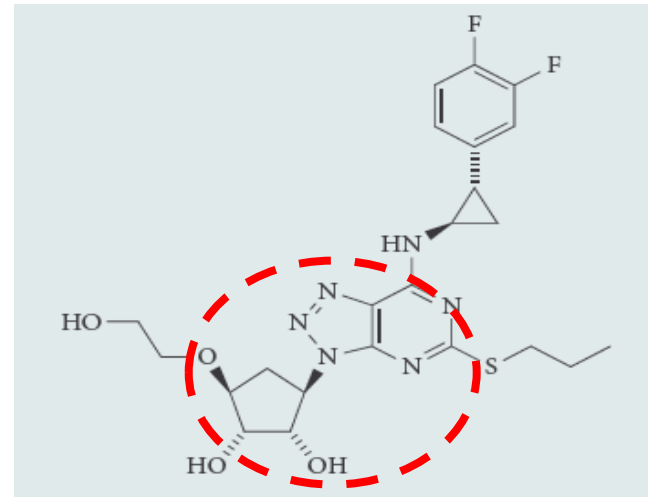
Тикагрелор связывается непосредственно с рецептором P2Y<sub>12</sub>, приводя к обратимому ингибированию активации и агрегации тромбоцитов

Husted S, et al. *Euro Heart J.* 2006;27:1038–1047.

Gurbel PA, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(8):989–1004.

Van Giezen JJ, et al. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1556–1565.

# ТИКАГРЕЛОР



## □ Новый химический класс P2Y<sub>12</sub> ингибиторов

- Цикло-пентил-триазоло-пиримидин (ЦПТП): не относится к тиенопиридинам и аналогам АТФ  
(структура молекулы похожа на аденозин)

## □ Прямое действие

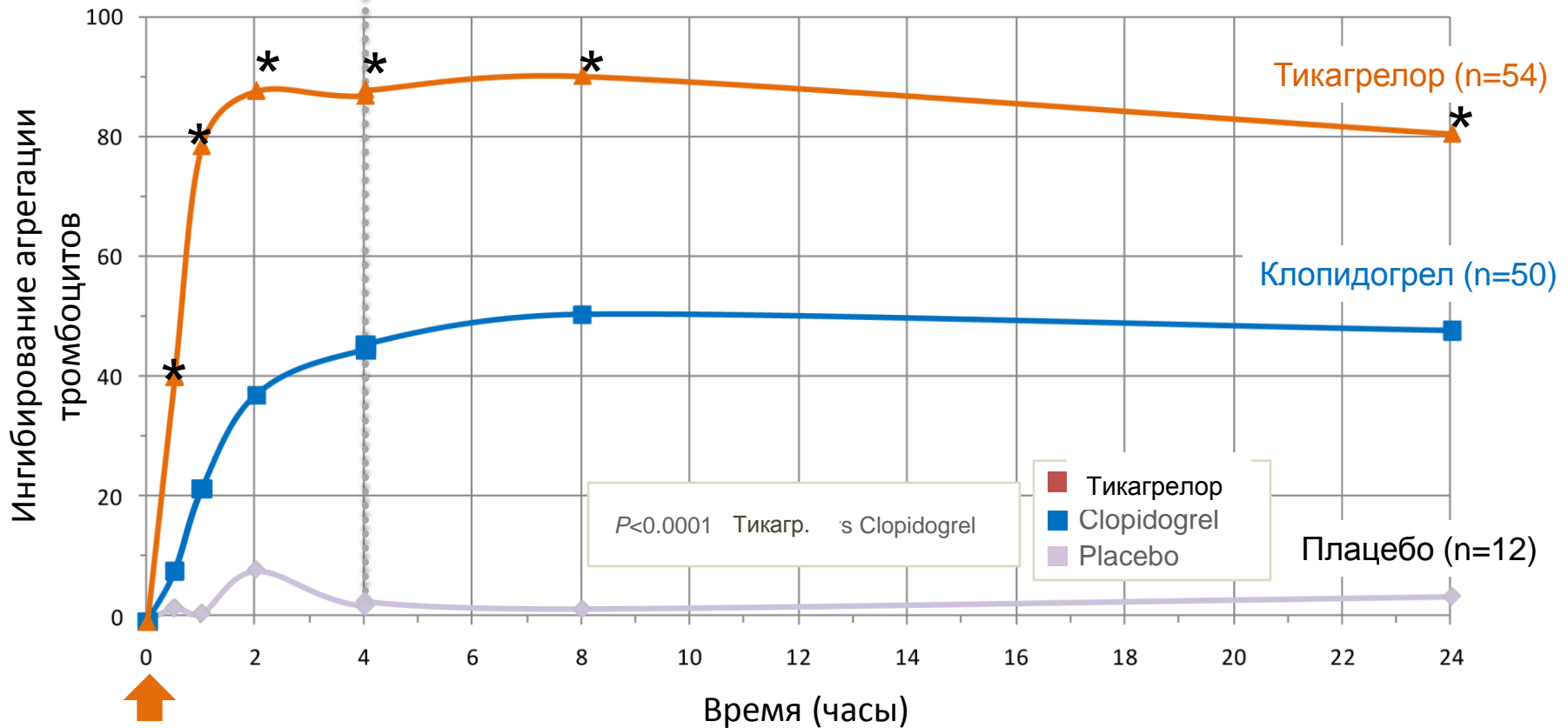
- Не пролекарство, не активируется в печени<sup>2</sup>
- Начало действия в течение 2-х часов<sup>3</sup>; пик в плазме через 2–3 часа<sup>4</sup>
- В большей степени и более устойчиво, чем клопидогрел ингибирует тромбоциты<sup>3, 5</sup>

## □ Обратимое связывание

- Степень ингибирования зависит от концентрации в плазме
- Действие прекращается через 36–48 часов<sup>6</sup>
- Функция восстанавливается у всех живущих тромбоцитов

1. Springthorpe B et al. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:6013–18.
2. van Giezen JJ, Humphries RG. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:195–204.
3. Husted SE et al. *Eur Heart J* 2006;27:1038–47.
4. Peters G, Robbie G. *Haematologica* 2004;89(suppl 7):14–15.
5. Storey RF et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;19:1852–56.
6. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Feb;9(2):154-69.

# Ингибирование агрегации тромбоцитов: начало эффекта



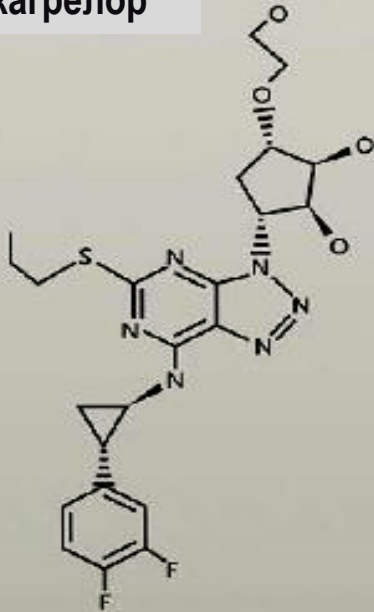
Нагрузочная доза

\* $P < 0,0001$  для сравнения тикагрелора и клопидогрела

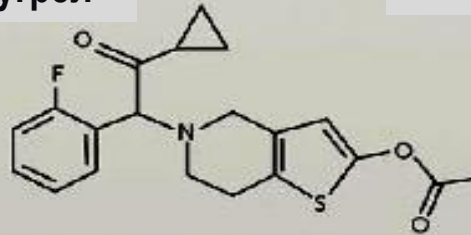
Тикагрелор , нагрузочная доза в 180 мг у пациентов со стабильным течением ИБС  
Клопидогрел, нагрузочная доза в 600 мг у пациентов со стабильным течением ИБС

# БЛОКАТОРЫ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> РЕЦЕПТОРОВ

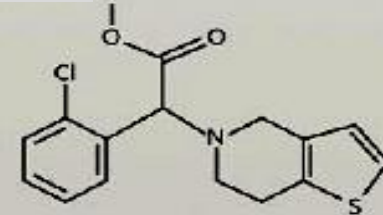
Тикагрелор



Празугрел



Клопидогрел



**Нет превращения**

**Тикагрелор**

**Празугрел**

**Клопидогрел**

**полиморфизмы  
гена ABCB1,  
контролирующего  
P гликопротеин**

**1-e**

CYP-dependent  
oxidation  
CYP1A2  
CYP2B6  
CYP2C19

**1**

CYP-dependent  
oxidation  
CYP3A4/5  
CYP2B6  
CYP2C19  
CYP2C9  
CYP2D6

**2-e**

CYP-dependent  
oxidation  
CYP2C19  
CYP3A4/5  
CYP2B6

Binding

Platelet

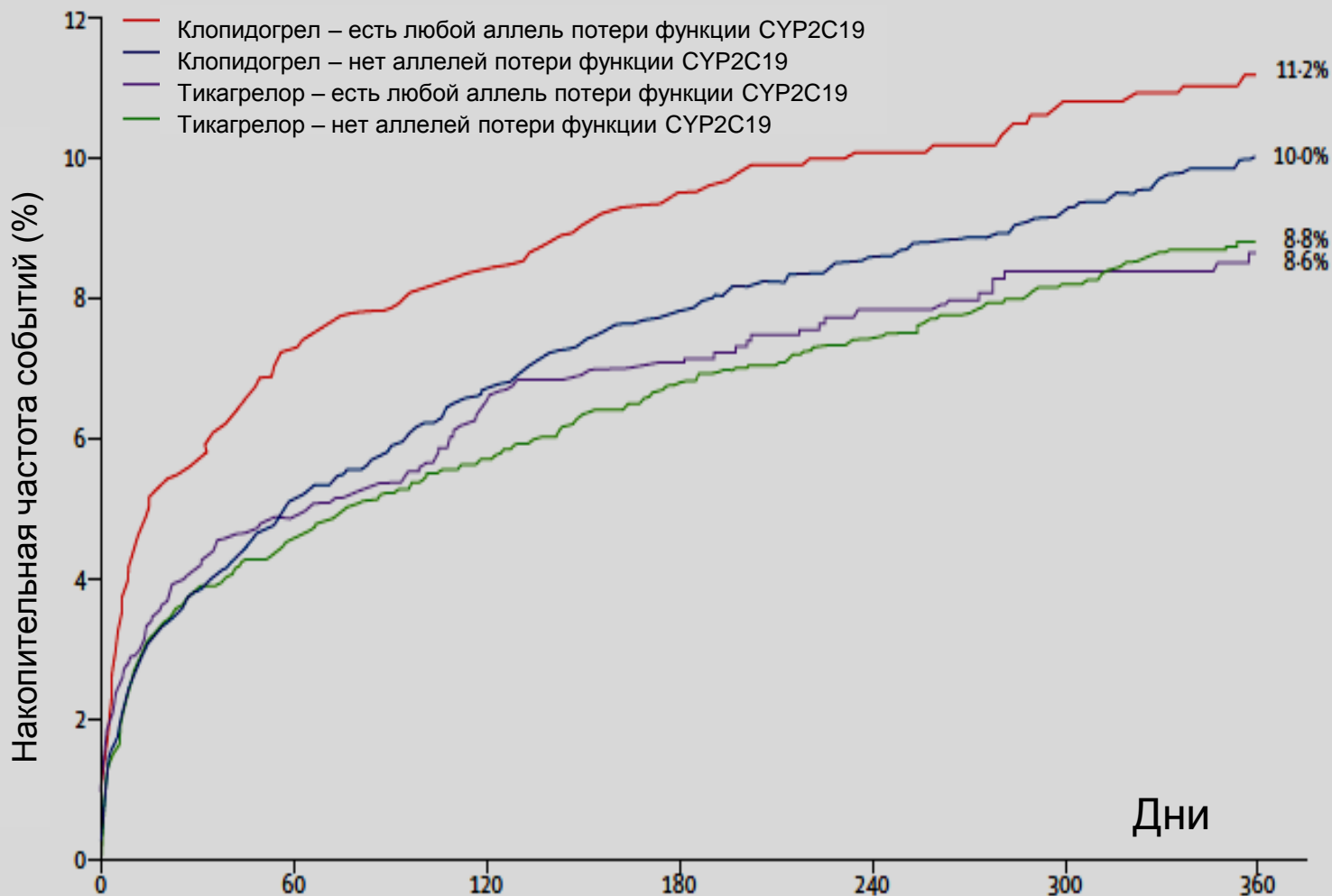
P2Y<sub>12</sub>

# PLATO. Первичная конечная точка в зависимости от носительства аллелей CYP2C19

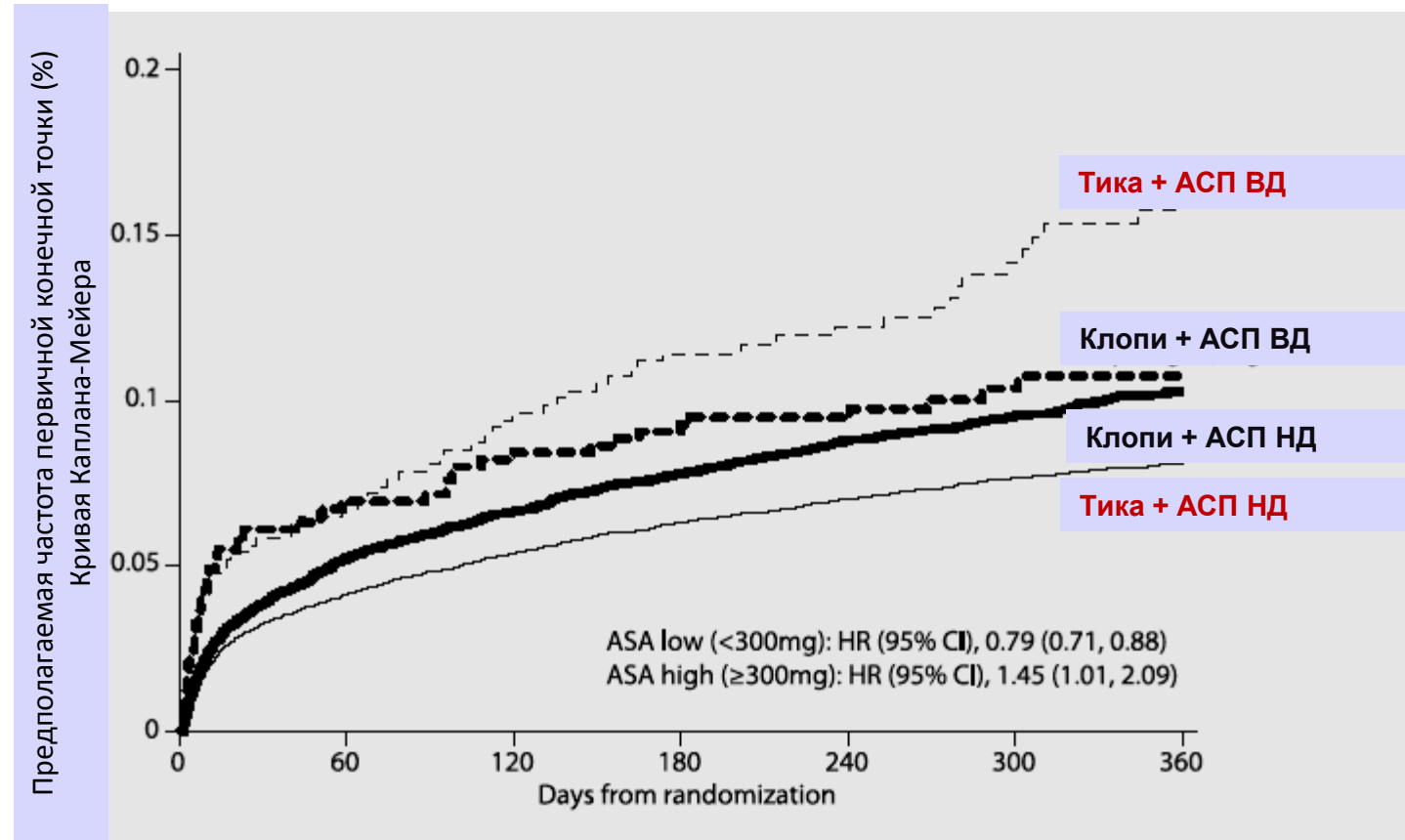
Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial

Lars Wallentin, Stefan James, Robert F Storey, Martin Armstrong, Bryan J Barratt, Jay Horrow, Steen Husted, Hugo Katus, P Gabriel Steg, Svati H Shah, Richard C Becker, for the PLATO investigators

www.thelancet.com Published online August 29, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61274-3



# Эффективность тикагрелора и доза аспирина



## Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial

Kenneth W. Mahaffey, Daniel M. Wojdyla, Kevin Carroll, Richard C. Becker, Robert F. Storey, Dominick J. Angiolillo, Claes Held, Christopher P. Cannon, Stefan James, Karen S. Pieper, Jay Horrow, Robert A. Harrington, Lars Wallentin and on behalf of the PLATO Investigators

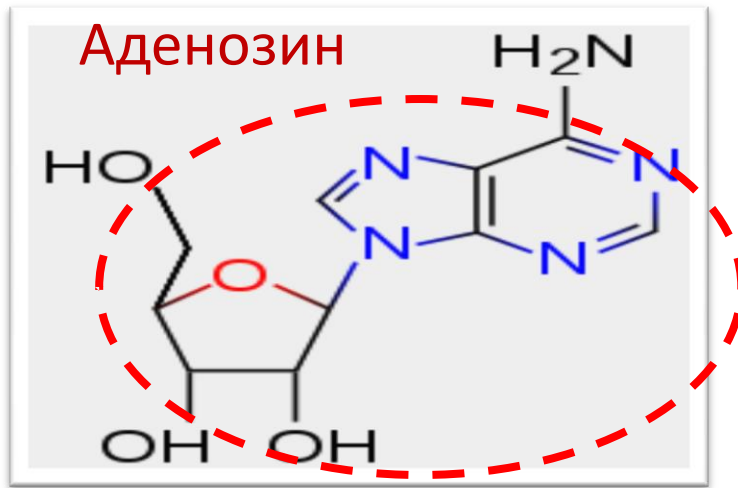
*Circulation* published online Jun 27, 2011;  
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498

# Частота побочных действий тикагрелора

(по результатам PLATO)

Побочное действие	Тика	Клопи	р	Комментарий и рекомендации производителя
Одышка (%)	13,8	7,8	<0,001	Слабая и умеренная, у 30% исчезла через 7 дней/ Чаще у пожилых, у пациентов с ХСН, ХОБЛ, бр.астмой <b>Тика не принимать при наличии связи одышки с тикагрелором</b>
Прекратившие лечение из-за одышки (%)	0,9	0,1	<0,001	
Синкопальные эпизоды, n (%)	100 (1,1)	76 (0,8)	0,08	<b>Мало опыта</b> <b>Тикагрелор использовать с осторожностью:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• у пациентов с риском брадикардии (СССУ без ЭКС, с А-В блокада II-III, бради-синкопами)</li> <li>• одновременно с препаратами ↓ ЧСС.</li> </ul>
Брадикардия, n (%)	409 (4,4)	372 (4,0)	0,21	
Δ% ↑ Креатинина через 1 месяц (M±SD)	10 ± 22	8 ± 21	<0,001	у 25,5% больных Креатинин ↑ >30% ↑ креатинина >50%, чаще у пациентов > 75 лет, при тяжелой ХПН, при приёме АРА <b>Тикагрелор использовать с осторожностью у пациентов &gt; 75 лет, при тяжелой ХПН, при приёме АРА</b>
Δ% ↑ Креатинина через 12 месяцев (M±SD)	11 ± 22	9 ± 22	<0,001	
Δ% ↑ Креатинина через 1 месяц после прекращ.	10 ± 22	10 ± 22	0,59	
Δ% ↑ МК через 1 месяц (M±SD)	<b>14 ± 46</b>	<b>7 ± 44</b>	<b>&lt;0,001</b>	Мочевая кислота ↑ у 22% пациентов. Побочные явления, связанные с гиперурикемией у 0,5% Подагрический артрит - 0,2% (не связанный с приемом препарата). <b>Тикагрелор использоваться с осторожностью у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. Избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.</b>
Δ% ↑ МК через 12 месяцев (M±SD)	<b>15 ± 52</b>	<b>7 ± 31</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Δ% ↑ МК через 1 месяц после прекращ. (M±SD)	<b>7 ± 43</b>	<b>8 ± 48</b>	<b>0,56</b>	

# Сходство молекул аденозина и тикагрелора



## Длительная модуляция пуринорецепторов аденозином

- блокада  $P_2U_{12}$  рецепторов тромбоцитов
- улучшает сократимость
- улучшает сосудистый тонус
- защищает кардиомиоциты
- антиаритмическое действие
- противовоспалительное действие



## Признаки перегрузки аденозином

- бронхоконстрикция → одышка
- асистолия, паузы
- тревога, панические атаки
- нарушение пуринового обмена →  
↑ креатинина, ↑ мочевины



# Ингибиторы P<sub>2</sub>U<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов

	Клопидогрел	Празугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиримидин
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимо	Необратимо	Обратимо
Метаболизм в печени	Пролекарство 2 превращения в печени	Пролекарство 1 превращение в печени	Активное лекарство
Начало действия (подавление АТ на 50%)	2-4 часа	30 минут	30 минут
Длительность эффекта	3-10 дней	5-10 дней	3-4 дня
Прекращение действия	медленно	медленно	быстрее
Прекращение приёма перед операцией	5 дней	7 дней	5 дней
Лекарственная форма, кратность приёма	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 2 раза в день
Клинический эффект vs клопидогрел		Эффективнее, но не у всех	Эффективнее

## Жесткие требования к тесту по оценке функции тромбоцитов

- Простой в исполнении
- Возможность выполнения у постели больного
- Без пробирок и пипеток
- Быстрый результат

### Тест для оценки функции

- **Агрегация тромбоцитов**
  - АТ (метод светопропускания)
  - АТ (импедансный метод)
- **Проточная цитометрия (цитофлуориметрия)**
  - Активированные рецепторы тромбоцитов IIb/IIIa
  - Экспрессия Р-селектина
  - Лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты
  - Vasodilator-associated stimulated phosphoprotein (VASP)
- **Быстрая оценка функции тромбоцитов**
  - Быстрый анализатор функции тромбоцитов (VerifyNow)
  - ТЭГ
  - PFA-100, Plateletworks
  - Cone and plate(let) анализатор (IMPACT)

### Генетический тест

- ABCB1  
(р-гликопротеин, всасывание Клопидогрела в ЖКТ)
- CYP2C19\*2 (превращение Клопидогрела в печени в активный метаболит),

Быстрое генотипирование

- VeriGene (Nanosphere Inc)
- AmpliChip Cyp450 (Roche Diagnostics GmbH)
- Infinity (AutoGenomics Inc)

Время выполнения анализа 3-8 часов

Исходы больных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и без на фоне ежедневного приёма 75 мг клопидогрела достоверно не различались



# Факторы, влияющие на исходы\* больных, переживших ЧКВ и получающих клопидогрел

GRAVITAS (перечёт результатов с новыми отрезными точками OPT (208ед.) в многофакторном анализе с использованием регрессионной модели Кокса)

60 дней наблюдения	Стандартизо- ванный ОР	95% ДИ		p
		Мин.	Макс.	
<u>OPT на лечении клопидогрелом &lt;208 ед.</u>	0,23	0,05	0,98	0,047
ОКС	3,95	1,83	8,53	<0,001
СД	2,49	1,1	5,64	0,028
ИМ в анамнезе	2,16	0,94	4,93	0,068
АКШ в анамнезе	1,92	0,87	4,23	0,108
ЧКВ в анамнезе	1,76	0,74	4,16	0,201
Клиренс <60 мл/мин	1,48	0,69	3,18	0,315
Приём β- блокаторов при выписке	1,27	0,42	3,85	0,668
Общая длина стентов, мм	1,01	1,01	1,02	0,003

\* - ССС+ИМ+ТРОМБОЗ СТЕНТА

(Circulation. 2011;124:1132-1137.)

# ОКС без ↑ ST. Пероральные антиагреганты.



**ESC GUIDELINES** The European Society of Cardiology 2011.

□ Генотипирование и исследование функции тромбоцитов может быть использовано в отдельных случаях при лечении клопидогрелом (IIb B)



2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline)

A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

*(Circulation. 2011;123:2022–2060.)*

□ Исследование функции тромбоцитов (IIb B) и генотипирование CYP2C19 (IIb C) у больных ОКС без ↑ST /ЧКВ, получающих тиенопиридины, может быть выполнено, если это может повлиять на выбор лечения (IIb B)

# Когда оценка функции тромбоцитов будет рекомендована для практики?

## Guided Antithrombotic Therapy: Current Status and Future Research Direction

### Report on a National Heart, Lung and Blood Institute Working Group

Valentin Fuster, MD, PhD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Robert M. Califf, MD; Alan D. Michelson, MD; Marc S. Sabatine, MD, MPH; Dominick J. Angiolillo, MD, PhD; Eric R. Bates, MD; David J. Cohen, MD, MSc; Barry S. Collier, MD; Bruce Furie, MD; Jean-Sebastien Hulot, MD, PhD; Kenneth G. Mann, PhD; Jessica L. Mega, MD, MPH; Kiran Musunuru, MD, PhD, MPH; Christopher J. O'Donnell, MD, MPH; Matthew J. Price, MD; David J. Schneider, MD; Daniel I. Simon, MD; Jeffrey I. Weitz, MD; Marlene S. Williams, MD; W. Keith Hoots, MD; Yves D. Rosenberg, MD, MPH; Ahmed A.K. Hasan, MD, PhD

ВОПРОСЫ	Аспирин	Клопидогрел	Празугрел	Тикагрелор
1. Наличие индивидуальной вариабельности ответа на антиагрегант по функциональному тесту?	+++	+++	+?	+?
2. Сочетается ли «плохой» ответ на антиагрегант с негативными исходами при учёте других факторов?	++	+++	?	?
3. Поможет ли подбор дозы по функциональному тесту улучшить исходы пациентов?	?	+	?	?

# Чем руководствоваться врачу при выборе ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора?

1. Эффективность препарата в профилактике тромбоза
2. Риск побочных эффектов (кровотечений!)
3. Опыт врача по использованию лекарства

# НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>+АСП vs КЛОПИ (300+75 мг)+АСП

Исслед.	Новая комбинация	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная КТ	ССС	Б. кровот.
CURRENT OASIS 7 2010 n=25086	Клопи 600+150 (7дн)→ 75мг	↓ST- 63% ↑ ST- 37%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 4,2/ 4,4 ↓ ОР=14% <u>Тромбоз стента</u> ↓ОР=31%	2,1/2,2	2,5 / 2,0 p=0,01
TRITON TIMI28 2007 n=13608	Празу- грел 60+10 мг	↓ST- 74% ↑ ST- 26%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,9/12,1 ↓ОР=27% <u>Тромбоз стента</u> 1,1 /2,4,p<0,001	2,1/2,4	2,4/1,8,p=0,03  При АКШ 13,4/3,2,p<0,001
PLATO* 2009 n=18624	Тикагре- лор* 180 мг+ 90 мгx2p	↓ST- 59% ↑ ST- 38%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,8/11,7 p=0,001 ↓ОР=16%	<b>4,0/5,0 p=0,001</b>	11,6/11,2 – ВСЕ 4,5/3,8 p=0,03 –без АКШ

\*- Допустимая доза клопи (300-600)+75 мг